

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :
À utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.

2.100.916

21 N° d'enregistrement national.

71.25952

(A utiliser pour les paiements d'annuités
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

13
DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

22 Date de dépôt..... 15 juillet 1971, à 16 h 7 mn.
41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 24-3-1972.

51 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 d 51/00.

71 Déposant : Société dite : E. R. SQUIBB & SONS, INC., résidant aux États-Unis d'Amérique.

Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, Ingénieurs-Conseils, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

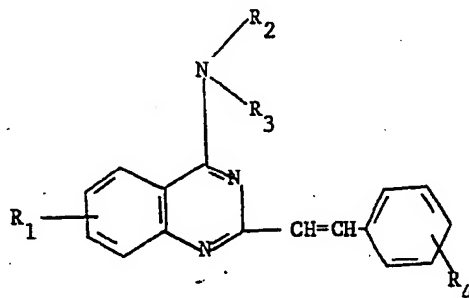
54 Nouveaux dérivés d'amino-4 styryl-2 quinazoline et leur procédé de préparation.

72 Invention de :

33 32 31 Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 15 juillet 1970, n. 55.252 aux noms de Hermann Breuer et Ernst Schulze.*

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'amino-4-sytryl-2-quinazoline, ainsi que leurs sels d'addition d'acides, utiles comme agents anti-inflammatoires, répondant à la formule suivante :

(I)



dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, un alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle (inférieur) ou alkoxy (inférieur) ; R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyalkyle (inférieur), un groupe alkoxy (inférieur) ; R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; et en plus, chacun des groupes $-N(R_5)(R_6)$ comportant un azote basique représente un monohétérocycle azoté à 5 ou 7 membres comportant jusqu'à 18 atomes (atomes d'hydrogène exclusivement).

Les symboles gardent cette signification dans la description.

Les halogènes représentés par les symboles précédents comprennent les quatre halogènes usuels, mais on préfère le chlore et le brome. Les groupes alkyle inférieurs comprennent les groupes hydrocarbonés droits ou ramifiés comportant jusqu'à 7 atomes de carbone, tels que les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle et analogues, mais on préfère les deux premiers groupes. Les groupes alkylène inférieurs sont des groupes hydrocarbonés du même type. Les groupes alkoxy inférieurs et hydroxyalkyle inférieurs comprennent de même ces groupes alkyle reliés à un atome d'oxygène ou un groupe hydroxy, respectivement, par exemple les groupes méthoxy, propoxy, éthoxy, isopropoxy, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle et analogues. Les groupes alkoxy (inférieur) alkyle (inférieur) comportent des radicaux semblables. Les groupes hydroxyalkylène (inférieur) $-N(R_5)(R_6)$

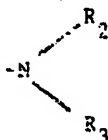
71 25952

2100916

comprennent des groupes alkylène inférieur du type indiqué ci-dessus dans lesquels un groupe hydroxy peut être relié à l'un des carbones de la chaîne.

Dans le radical contenant un azote basique (II)

(II)



dans la formule I, R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle (inférieur) ou alkoxy (inférieur)-alkyle (inférieur) donnant à ces groupes basiques la forme de groupes amino, alkyl (inférieur) amino, par exemple méthylamino, éthylamino, isopropyl amino, di(alkyl inférieur) amino, par exemple diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, (hydroxyalkyl inférieur) amino, par exemple hydroxyéthylamino, di(hydroxyalkyl inférieur) amino, par exemple dihydroxyéthylamino, (alkoxy inférieur-alkyl inférieur) amino, par exemple méthoxyméthylamino, méthoxy-2 éthylamino, ou di(alkoxy inférieur-alkyl inférieur) amino, par exemple di(méthoxyméthyl) amino et analogues.

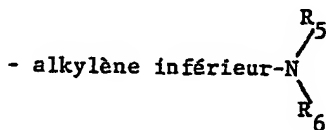
En outre, l'atome d'azote peut se joindre aux groupes représentés par R_2 et R_3 pour former un monohétérocycle à 5 ou 7 membres contenant, si on le désire, un atome d'oxygène, de soufre, ou un atome supplémentaire d'azote (ne comportant pas cependant plus de deux hétéroatomes), comme par exemple les groupes pipéridino, pyrrolidino, morpholino, thiamorpholino, pipérazino, hexaméthylèneimino et homopipérazino. Ces groupes hétérocycliques peuvent également être substitués par un ou deux groupes alkyle inférieur, alkoxy inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou alcanoyl-alkyle (inférieur). Les groupes alkyle inférieur, alkoxy inférieur et hydroxyalkyle inférieur sont les mêmes que décrits précédemment ; les groupes alcanoyl sont les groupes acyle d'acides gras inférieurs, comprenant, par exemple, les groupes acétyl, propionyl, butyryl et analogues, ainsi que les groupes acyle d'acides supérieurs ayant jusqu'à 14 atomes de carbone.

Les groupes hétérocycliques représentés par le radical II comprennent par exemple les groupes pipéridino, di(alkyl inférieur) pipéridino, par exemple diméthyl-2,3 pipéridino, alkoxy inférieur-2,3 ou 4 pipéridino, par exemple méthoxy-2 pipéridino, alkyl inférieur-2,3 ou 4 pipéridino, par exemple méthyl-2,3 ou 4 pipéridino, N-méthylpipéridino, pyrrolidino, (alkyl inférieur) pyrrolidino, par exemple méthyl-2 pyrrolidino, di(alkyl inférieur) pyrrolidino, par exemple diméthyl-2,3 pyrrolidino, (alkoxy inférieur) pyrrolidino

COPY

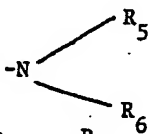
par exemple éthoxy-2 pyrrolidino, N-(alkyl inférieur) pyrrolidino, par exemple N-méthylpyrrolidino, morpholino, (alkyl inférieur) morpholino, par exemple N-méthylmorpholino ou méthyl-2 morpholino, di(alkyl inférieur) morpholino, par exemple diméthyl-2,3 morpholino, (alkoxy inférieur) morpholino, par exemple éthoxy-2 morpholino, thiamorpholino, (alkyl inférieur) thiamorpholino, par exemple N-méthylthiamorpholino ou méthyl-2 thiamorpholino, di(alkyl inférieur) thiamorpholino, par exemple diéthyl-2,3 thiamorpholino, diméthyl-2,3 thiamorpholino, (alkoxy inférieur) thiamorpholino, par exemple méthoxy-2 thiamorpholino, pipérazino, (alkyl inférieur) pipérazino, par exemple méthyl-4 pipérazino, méthyl-2 pipérazino, (hydroxyalkyl inférieur) pipérazino, par exemple (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino, di(alkyl inférieur) pipérazino, par exemple diméthyl-2,3 pipérazino, alcanoyloxy(alkyl inférieur) pipérazino, par exemple N⁴-(dodécanoyloxy)-2 éthyl pipérazino, hexaméthylèneimino et homopipérazino.

En outre, en particulier lorsque R₂ représente un atome d'hydrogène, R₃ peut représenter le groupe basique :



ou un groupe semblable contenant un groupe hydroxy sur un atome de carbone de la chaîne alkylène inférieur. Le groupe basique

(III)



des radicaux alkylène inférieur - N^{R₅}_{R₆} ou hydroxyalkylène inférieur - N^{R₅}_{R₆}

comprend les groupes dérivés d'amines acycliques du même type que -N^{R₂}_{R₃}, par exemple les groupes amino, alkyl (inférieur)amino, di(alkoxy inférieur) amino, ainsi que les mêmes hétérocycles azotés à 5 ou 6 membres, substitués ou non substitués.

Les composés de formule I forment des sels qui font également partie de l'invention. Les sels comprennent les sels d'addition d'acides, en particulier les sels non toxiques physiologiquement acceptables. Les bases de formule I forment des sels par réaction avec divers acides inorganiques et

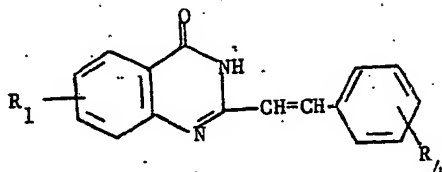
organiques en formant des sels d'addition d'acides comprenant, par exemple, les halogénhydrates (en particulier chlorhydrate et bromhydrate), les sulfate, nitrate, borate, phosphate, oxalate, tartrate, maléate, citrate, acétate, ascorbate, succinate, benzènesulfonate, méthanesulfonate, cyclohexanesulfamate, toluènesulfonate et analogues. On utilise fréquemment les sels d'addition d'acides comme moyen commode pour isoler le produit, par exemple en provoquant la formation et la précipitation du sel dans un milieu dans lequel le sel est insoluble, puis en séparant le sel, et en neutralisant avec une base telle que l'hydroxyde de baryum ou l'hydroxyde de sodium pour obtenir la base libre de formule I. On peut alors former d'autres sels à partir des bases libres par réaction avec une quantité équivalente d'acide.

On préfère les composés de formule I dans laquelle R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène ou R_1 représente un atome d'halogène, en particulier de chlore, et R_4 représente un atome d'hydrogène. On préfère également les composés de formule I dans laquelle R_2 représente un atome d'hydrogène, en particulier lorsque R_3 représente un groupe di(alkyl inférieur) amino-alkylène inférieur, l'alkylène inférieur étant en particulier en C_5 . On préfère également les radicaux morpholino et méthyl-4 pipérazino pour les radicaux de formule $-N \begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$. On préfère les chlorhydrates comme sels d'addition d'acides.

Les composés selon l'invention ont des propriétés anti-inflammatoires et sont utiles comme agents anti-inflammatoires, par exemple, pour réduire les conditions d'inflammation locale telle que de nature oedémateuse ou résultant de la prolifération de tissu conjonctif chez diverses espèces de mammifères tels que rats, chiens et analogues, lorsque l'on les administre par voie orale à des doses d'environ 5-50 mg/kg/jour, de préférence 5-25 mg/kg/jour, en une seule prise ou en deux à quatre prises, comme il est indiqué dans l'essai d'oedème "au carragheen" chez des rats. On peut utiliser la substance active dans des compositions telles que comprimés, capsules, solutions ou suspensions contenant jusqu'à environ 300 mg par unité de dosage d'un composé ou d'un mélange de composés de formule I ou de sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables de ces composés. On peut faire les formulations selon un procédé usuel avec un véhicule, un excipient, un liant, un conservateur, un stabilisant, un arôme physiologiquement acceptable, etc., selon la pratique pharmaceutique. On peut également utiliser des préparations topiques contenant environ 0,01 à 3 % en poids de substance active dans une lotion, une pommade, ou une crème.

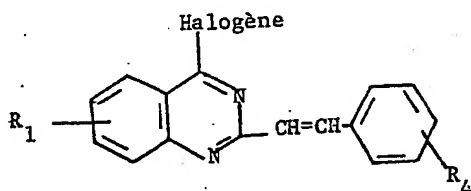
Les composés selon l'invention sont préparés à partir de styryl-2 quinazolinones-4 de formule :

(IV)



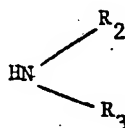
que l'on traite par de l'oxychlorure de phosphore, ou un agent halogénant équivalent, en présence d'une amine tertiaire telle que la diméthylaniline et dans un solvant organique tel que le benzène, le diméthylformamide ou analogues, de préférence à température élevée, pour former de nouveaux produits intermédiaires de formule

(V)



on fait alors réagir l'intermédiaire de formule V avec une amine de formule

(VI)

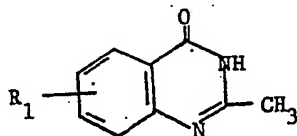


dans un solvant hydrocarboné tel que le benzène ou le toluène, ou dans de l'éther, du dioxanne, du tétrahydrofurane ou analogues, de préférence à température élevée, pour obtenir un produit de formule I.

On forme les sels comme il est décrit précédemment.

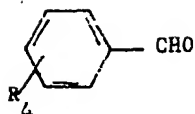
On peut préparer les styryl-2 quinazolones-4 de formule IV par réaction d'une quinazolone de formule :

(VII)



avec un benzaldéhyde substitué ou non substitué de formule

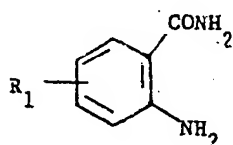
(VIII)



5 en présence d'un halogénure métallique tel que le chlorure de zinc (que l'on préfère) ou le chlorure d'aluminium à une température d'environ 180-200°C.

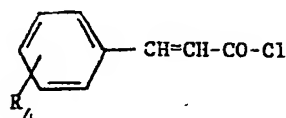
Selon un autre procédé, on peut faire réagir un amide de formule :

10 (IX)



avec un composé de formule

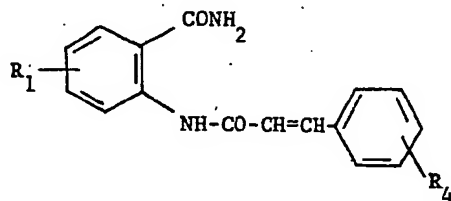
15 (X)



20 dans un solvant anhydre tel que le dioxanne, le tétrahydrofuranne ou analogues, en présence d'un agent fixant les acides tels que la pyridine, la triéthylamine ou analogues, pour obtenir un composé de formule

(XI)

25



30

On traite le composé de formule XI avec un hydroxyde métallique fort tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium pour éliminer l'eau et préparer un composé de formule IV.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. On peut préparer d'autres composés de cette série par 35 des procédés similaires en variant les substances de départ en fonction des analogues substitués de façon appropriée.

Les exemples suivants illustrent la préparation de nouveaux intermédiaires de formule V.

BAD ORIGINAL

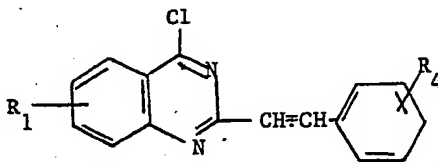
EXEMPLE 1

On chauffe au reflux, en agitant, pendant 4 h, un mélange de 28,3 g de chloro-6 styryl-2 3H-quinazolinone-4, 48,46 g (0,4 mole) de diméthyl-aniline, 21,46 g (0,14 mole) d'oxychlorure phosphoreux et 350 ml de benzène.

5 On filtre la solution à chaud et, après refroidissement à température ambiante, on l'agite avec de l'eau. On sépare la couche benzénique, on la sèche sur sulfate de calcium et on la concentre. Le résidu cristallise par traitement à l'éther de pétrole. Le rendement est de 24,5 g de dichloro-4,6 styryl-2 quinazoline, de point de fusion 144-145°C. On peut recristalliser
10 le produit dans le benzène, cependant ce produit est assez pur pour le traitement ultérieur.

On prépare d'autres chloro-4 styryl-2 quinazolines selon le mode opératoire précédent à partir des styryl-2 3H-quinazolinones-4 substitués de façon appropriée :

15



20

Exemple	R ₁ -	R ₄ -	Point de fusion
2	H	H	91 - 93°C
3	7-Cl	H	169 - 170°C
4	7-OCH ₃	H	129 - 132°C
5	6-NO ₂	H	209 - 211°C
25 6	H	4-Cl	175 - 178°C
7	6-OCH ₃	H	143 - 145°C
8	6-OCH ₃	4-Cl	169 - 170°C
9	7-Cl	4-Cl	199 - 200°C

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés selon l'invention de formule I :

30

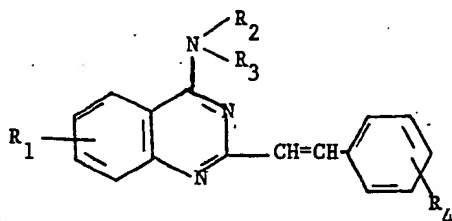
EXEMPLE 10

On chauffe au reflux pendant 15 h, avec 90 ml de benzène, 8,4 g (0,028 mole) de dichloro-4,7 styryl-2 quinazoline et 9,6 g de diéthyl-amino-5 pentylamine-2. On refroidit le mélange réactionnel et on filtre sous
35 vide les cristaux précipités de chlorhydrate de diéthylamino-5 pentylamine-5. On concentre le filtrat et on traite le résidu avec une solution 2N d'hydroxyde de sodium. On reprend la phase organique dans l'éther, on sèche la solution étherée sur sulfate de calcium, on la filtre et évapore à sec. Le rendement

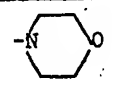
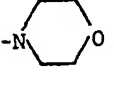
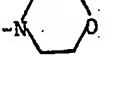
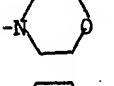
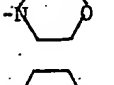
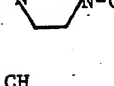
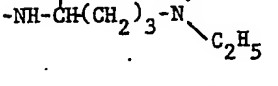
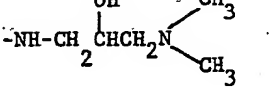
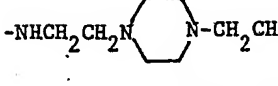
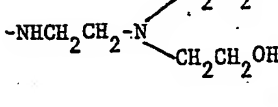
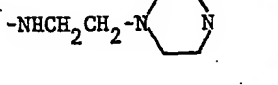
est de 9,25 g de chloro-7 /-(diéthylamino-4 méthyl-1 butyl) amino-7-4 quinazoline de point de fusion 120-122°C. On recristallise le produit dans le n-heptane.

On dissout 6,6 g du produit précédent dans 50 ml d'alcool isopropylique et on traite avec une solution alcoolique d'acide chlorhydrique jusqu'à ce que le pH soit compris entre 2 et 3. On filtre le mélange sous vide pour obtenir 7,8 g de dichlorhydrate de /-(diéthylamino-4 méthyl-1 butyl) amino-7-4 styryl-2 quinazoline de point de fusion 258-261°C (décomposition).

On obtient les autres composés suivants par le même mode opératoire que décrit ci-dessus en remplaçant les substances de départ par d'autres substances de départ appropriées.



Exemple	R ₁	R ₄		Point de fusion	
				Base	Sel.
11	H	H		101-102°C	236-244°C (2HCl)
12	6-Cl	H		118-119°C	266-270°C (2HCl)
13	6-NO ₂	H		121-122°C	247-252°C (1HCl)
14	7-Cl	4-Cl		99-102°C	286-288°C (2HCl)
15	H	4-Cl		100-102°C	268-270°C (2HCl, 1/2H ₂ O)
16	OCH ₃	H		113-116°C	275-277°C (2HCl)
17	6-OCH ₃	4-Cl		154-155°C	284-285°C (2HCl)

Exemple	R_1	R_4	$\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array}$	Point de fusion	
				Base	Sel
5 18	H	H		147-148°C	
19	H	4-Cl		136-137°C	
10 20	7-Cl	4-Cl		191-192°C	
21	6-OCH ₃	H		138-139°C	
15 22	7-OCH ₃	H		139-140°C	
23	6-Cl	H			250°C (déc.) (1,5HCl 0,5H ₂ O)
20 24	7-OCH ₃	H		85-89°C	198-200°C (2HCl, 2H ₂ O)
25 25	H	H			
25 26	H	H			
27	H	2-OCH ₃			
30 28	6-CH ₃	3-CH ₃			

EXEMPLE 29

35 On mélange 70 g de méthoxy-6 méthyl-2 3H-quinazolinone-4 et 260 g de p-chlorobenzaldéhyde et on place le mélange sur un bain préchauffé à 200°C. Au bout de peu de temps, il se forme une masse fondue claire. On ajoute 14 g de chlorure de zinc anhydre et on soutire à la trompe. à eau l'eau formée.

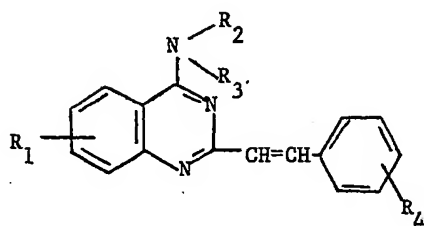
Au bout de peu de temps, le contenu du ballon se solidifie. On chauffe le mélange à 200°C pendant encore 15 mn puis on le refroidit, on ajoute de l'éthanol et on filtre sous vide. On obtient 111,7 g de p-chlorostyryl-2 méthoxy-6 3H-quinazolinone-4 de point de fusion 318-320°C.

5 EXEMPLE 30

On dissout dans 2 litres de dioxanne 136,2 g d'anthranilamide (1 mole). On ajoute 71 g de pyridine puis on ajoute en une fois 175 g (1,05 mole) de chlorure de cinnamoyle. On agite le mélange pendant 30 mn et on le verse dans 4 litres d'eau. Après filtration à la trompe, on lave à l'eau et on sèche, puis on obtient 260 g de carbamoyl-2' cinnamanilide de point de fusion 233-237°C. On met ce produit en suspension dans 12 litres d'eau bouillante et on ajoute de l'hydroxyde de sodium à la suspension jusqu'à ce qu'on obtienne une solution limpide. Par addition d'acide acétique cristallisable, on précipite la styryl-2 3H-quinazolinone-4 que l'on filtre à la trompe, que l'on lave à l'eau chaude et que l'on sèche ensuite. On obtient 238 g de produit de point de fusion 248-252°C.

RE V E N D I C A T I O N S

1. Dérivés d'amino-4 styryl-2 quinazoline caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :

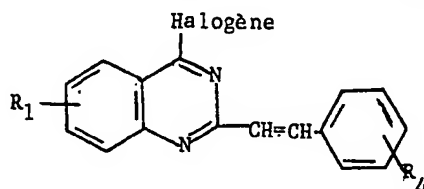


dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe nitro, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou alkoxy(inférieur)-alkyle (inférieur) ; R_3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, alkoxy(inférieur)-alkyle (inférieur), alkylène(inférieur) ou (hydroxy)-alkylène (inférieur) ; R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; R_5 et R_6 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ; et, en outre, chacun des groupes $-N \begin{smallmatrix} R_5 \\ R_6 \end{smallmatrix}$ et $-N \begin{smallmatrix} R_2 \\ R_3 \end{smallmatrix}$ représente un groupe dérivé d'un monohétérocycle azoté à 5-7 membres comportant jusqu'à 18 atomes d'hydrogène.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.
3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représentent un atome d'halogène et R_4 représente un atome d'hydrogène.
4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'halogène.
5. Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que l'halogène est le chlore.
6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 représente un groupe di(alkyl inférieur)-amino-alkylène (inférieur).
7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène et R_3 représente le groupe (diéthylamino) (méthylbutyl) amino.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que $\text{-N} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ est un groupe morpholino.

9. Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



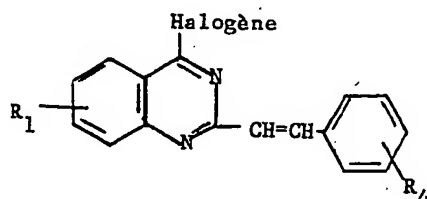
dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1.

10. Composés selon la revendication 9, caractérisés en ce que l'halogène est le chlore.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'halogène et R_4 représente un atome d'hydrogène.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisés en ce que R_1 et R_4 représentent chacun un atome d'halogène.

13. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{smallmatrix}$ avec un composé de formule



dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1.

14. Nouveaux médicaments utilisables notamment comme agents anti-inflammatoires caractérisés en ce qu'ils consistent en composés selon la revendication 1 et en leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

15. Compositions thérapeutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif un médicament selon la revendication 14.

16. Formes pharmaceutiques appropriées à l'administration des compositions selon la revendication 15.

